

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.05.039

黄葵胶囊联合阿魏酸哌嗪片对慢性肾小球肾炎患者肾功能、氧化应激和血清 MMP-9、TIMP-1 的影响*

齐巧娜¹ 许本善¹ 邹梦颖² 顾乡² 李延晖^{2△} 王欢³

(1 中国人民解放军火箭军特色医学中心药学部 北京 100088; 2 中国人民解放军火箭军特色医学中心中医科 北京 100088;

3 中国人民解放军火箭军特色医学中心肾内科 北京 100088)

摘要 目的:观察黄葵胶囊联合阿魏酸哌嗪片治疗慢性肾小球肾炎患者的应用价值。**方法:**选择 2019 年 4 月~2021 年 1 月期间我院收治的慢性肾小球肾炎患者 131 例,以双色球随机分组法将患者分为对照组 65 例(阿魏酸哌嗪片治疗)、实验组 66 例(黄葵胶囊联合阿魏酸哌嗪片治疗)。对比两组疗效、肾功能[血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、24 h 尿蛋白定量(24 h-Upr)]、氧化应激[超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)]和血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、基质金属蛋白酶组织抑制因子-1(TIMP-1)水平,记录两组不良反应发生率。**结果:**与对照组比较,实验组的临床总有效率明显更高($P<0.05$)。与对照组相比,实验组治疗 3 个月后 Scr、BUN、24 h-Upr 更低($P<0.05$)。与对照组相比,实验组治疗 3 个月后 TIMP-1 更低, MMP-9 更高($P<0.05$)。与对照组相比,实验组治疗 3 个月后 MDA 更低, SOD 更高($P<0.05$)。两组不良反应发生率组间对比无差异($P>0.05$)。**结论:**黄葵胶囊联合阿魏酸哌嗪片治疗慢性肾小球肾炎,可减轻机体氧化应激,调节血清 MMP-9、TIMP-1 水平,促进肾功能改善,安全可靠。

关键词:黄葵胶囊;阿魏酸哌嗪片;慢性肾小球肾炎;肾功能;氧化应激;MMP-9;TIMP-1

中图分类号:R692 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)05-990-04

Effects of Huangkui Capsule Combined with Piperazine Ferulate Tablets on Renal Function, Oxidative Stress and Serum MMP-9 and TIMP-1 in Patients with Chronic Glomerulonephritis*

QI Qiao-na¹, XU Ben-shan¹, ZOU Meng-ying², GU Xiang², LI Yan-hui^{2△}, WANG Huan³

(1 Department of Pharmacy, Chinese People's Liberation Army Rocket Army Characteristic Medical Center, Beijing, 100088, China;

2 Department of Traditional Chinese Medicine, Chinese People's Liberation Army Rocket Army Characteristic Medical Center, Beijing, 100088, China; 3 Department of Nephrology, Chinese People's Liberation Army Rocket Army Characteristic Medical Center, Beijing, 100088, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effects of Huangkui capsule combined with piperazine ferulate tablets on renal function, oxidative stress, serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and matrix metalloproteinase inhibitor-1 (TIMP-1) in patients with chronic glomerulonephritis. **Methods:** 131 patients with chronic glomerulonephritis who were treated in our hospital from April 2019 to January 2021 were selected. The patients were divided into control group (treated with piperazine ferulate tablets) and experimental group (treated with huangkui capsule combined with piperazine ferulate tablets) by two-color ball method. The curative effect, renal function [serum creatinine (Scr), urea nitrogen (BUN), 24-hour urinary protein content (24 h-Upr)], oxidative stress [superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA)] and serum Matrix metalloproteinase-9(MMP-9), tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) levels were compared between the two groups, and the incidence of adverse reactions was recorded. **Results:** Compared with the control group, the total clinical effective rate of the experimental group was significantly higher ($P<0.05$). Compared with the control group, the Scr, BUN and 24 h-Upr of the experimental group at 3 months after treatment were lower ($P<0.05$). Compared with the control group, TIMP-1 was lower and MMP-9 was higher of the experimental group at 3 months after treatment ($P<0.05$). Compared with the control group, MDA of the experimental group at 3 months after treatment was lower and SOD was higher ($P<0.05$). There was no difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Piperazine ferulate tablets combined with Huangkui capsule in the treatment of patients with chronic glomerulonephritis can reduce oxidative stress, regulate the serum MMP-9 and TIMP-1 levels, and promote the improvement of renal function. It is safe and reliable.

Key words: Huangkui capsule; Piperazine ferulate tablets; Chronic glomerulonephritis; Renal function; Oxidative stress; MMP-9; TIMP-1

Chinese Library Classification(CLC): R692 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2022)05-990-04

* 基金项目:北京市自然科学基金项目(7092039)

作者简介:齐巧娜(1988-),女,本科,主管药师,研究方向:个体化精准用药、药物综合评价,E-mail: a13051982525@163.com

△ 通讯作者:李延晖(1986-),女,硕士,副主任医师,研究方向:中医药,E-mail: 289436507@qq.com

(收稿日期:2021-08-06 接受日期:2021-08-30)

前言

慢性肾小球肾炎是指以水肿、高血压、蛋白尿、血尿等为主要临床表现的一组肾小球性疾病^[1]。目前有关慢性肾小球肾炎的治疗方案尚不统一,主要治疗目标在于防止或延缓肾功能恶化、防治严重并发症等^[2]。阿魏酸哌嗪片是临床常用的一种保肾药物,药理作用广泛,包括抗凝、解除血管痉挛、抗血小板、扩张微血管、增加冠脉流量等^[3]。阿魏酸哌嗪片虽然可在一定程度上缓解慢性肾小球肾炎患者临床症状,但效果不甚理想。黄葵胶囊的主要成分为黄蜀葵花,以往也常用于慢性肾小球肾炎的治疗中^[4]。本次研究以慢性肾小球肾炎患者为观察对象,观察黄葵胶囊联合阿魏酸哌嗪片在此类患者中的临床应用价值,以期指导临床治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2019年4月~2021年1月我院收治的131例慢性肾小球肾炎患者,研究方案通过我院伦理学委员会批准进行。以双色球随机分组法将患者分为对照组65例、实验组66例。其中对照组男性38例,女性27例,平均年龄(49.82±3.17)岁;平均病程(3.46±0.87)年;病理类型:局灶阶段性肾小球硬化9例,系膜增生24例,增生硬化性8例,系膜毛细血管肾炎12例,中晚期膜性肾炎9例,其他3例。实验组男性35例,女性31例,平均年龄(49.57±4.28)岁;平均病程(3.52±0.91)年;病理类型:局灶阶段性肾小球硬化10例,系膜增生25例,增生硬化性9例,系膜毛细血管肾炎13例,中晚期膜性肾炎7例,其他2例。两组一般资料对比无差异($P>0.05$)。

1.2 纳排标准

纳入标准:(1)患者及其家属知情本次研究且签署治疗承诺书;(2)参考《临床肾脏病学》^[5],高血压、水肿病史1年以上,24 h尿蛋白定量(24 h-Upr)>3.5 g/L,血肌酐(Scr)>133 μmol/L;(3)酸中毒、感染、电解质紊乱等得到有效控制;(4)患者意识、智力、精神均正常,沟通能力良好。排除标准:(1)合并脑、心、肝等器官疾病者;(2)继发性肾小球疾病者;(3)合并造血系统疾病者;(4)妊娠期、哺乳期女性;(5)合并全身或局部感染性疾病;(6)合并恶性肿瘤患者;(7)对研究应用药物过敏者。

1.3 治疗方法

治疗期间保持优质低脂、低盐、低蛋白饮食,控制高热量食物摄入量,并给予补充微量元素、纠正水电解质/酸碱平衡等支持治疗。在此基础上,对照组患者给予阿魏酸哌嗪片(国药准字H46020603,规格:50 mg,海南林恒制药股份有限公司)治疗,口服,200 mg/次,3次/d。实验组患者在对照组的基础上给予黄葵胶囊(国药准字Z19990040,规格:每粒装0.5 g,江苏苏中药业集团股份有限公司)治疗,口服,饭后服用,5粒/次,3次/d。两组均治疗3个月。

1.4 疗效判定标准^[6]

治愈:肾实质性高血压,水肿等症状与体征完全消失,尿红细胞<3个/HP,尿蛋白定量<0.2 g/24 h,蛋白尿持续阴性,Scr较基础值有下降。好转:(一)尿红细胞<3个/HP,症状与体征基本消失,Scr较基础值无变化或升高<50%,蛋白尿持续减少>50%。(二)蛋白尿明显减少,症状和体征明显好转,Scr较基础值升高<100%,尿红细胞减少>25%。无效:未能达到上述标准者。总有效率=(好转例数+治愈例数)/总例数×100%。

1.5 评价指标

采集患者治疗前、治疗3个月后的静脉血6 mL,经常规离心后取血清进行以下检测:采用全自动生化分析仪(罗氏公司Cobas8000型)检测Scr、尿素氮(BUN)水平,基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、基质金属蛋白酶组织抑制因子-1(TIMP-1)水平采用酶联免疫吸附法检测,以硫代巴比妥酸法测定血清丙二醛(MDA)水平,以黄嘌呤氧化酶法测定血清超氧化物歧化酶(SOD)水平,治疗前、治疗3个月后检测两组患者尿常规获取24 h-Upr情况,相关试剂盒均购自武汉博士德生物科技有限公司,操作严格按照试剂盒说明进行。

1.6 统计学方法

应用SPSS24.0统计软件分析数据。经检验符合正态分布的24 h-Upr、BUN、TIMP-1等计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用成组或配对t检验。计数资料用例数及率表示,行 χ^2 检验。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床总有效率

与对照组(76.92%)比较,实验组(92.42%)的临床总有效率更高($P<0.05$),见表1。

表1 临床总有效率[n(%)]

Table 1 Clinical effective rates [n(%)]

Groups	Cure	Improve	Invalid	Total effective rate
Control group(n=65)	1(1.54)	49(75.38)	15(23.08)	50(76.92)
Experimental group(n=66)	3(4.55)	58(87.88)	5(7.58)	61(92.42)
χ^2				6.083
P				0.014

2.2 肾功能变化

与治疗前比较,两组治疗3个月后Scr、BUN、24 h-Upr均下降($P<0.05$)。与对照组相比,实验组治疗3个月后Scr、BUN、24 h-Upr更低($P<0.05$)。详见表2。

2.3 氧化应激指标变化

与治疗前比较,两组治疗3个月后SOD均升高,MDA均下降($P<0.05$)。与对照组相比,实验组治疗3个月后SOD更高,MDA更低($P<0.05$)。详见表3。

表 2 肾功能变化($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Changes of renal function ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Scr(μ mol/L)		BUN(mmol/L)		24 h-Upr(g/L)	
	Before treatment	3 months after treatment	Before treatment	3 months after treatment	Before treatment	3 months after treatment
Control group (n=65)	426.34± 32.99	251.44± 28.29*	24.59± 2.07	16.81± 2.39*	4.42± 0.56	1.74± 0.48*
Experimental group (n=66)	425.91± 33.01	207.83± 25.96*	24.03± 2.11	11.25± 1.44*	4.49± 0.61	1.23± 0.46*
t	0.075	9.195	1.533	16.156	-0.684	6.209
P	0.941	0.000	0.128	0.000	0.495	0.000

Note: * represents the comparison with before treatment, and the difference was statistically significant.

表 3 氧化应激指标变化($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Changes of oxidative stress indexes($\bar{x} \pm s$)

Groups	SOD(U/mL)		MDA(U/mL)	
	Before treatment	3 months after treatment	Before treatment	3 months after treatment
Control group(n=65)	82.46± 6.11	90.41± 5.28*	8.38± 1.08	6.04± 0.97*
Experimental group(n=66)	82.59± 5.46	98.55± 6.17*	8.47± 1.29	3.98± 0.72*
t	-0.128	-8.107	-0.433	13.816
P	0.898	0.000	0.666	0.000

Note: * represents the comparison with before treatment, and the difference was statistically significant.

2.4 MMP-9、TIMP-1 变化

与治疗前比较,两组治疗3个月后MMP-9水平均升高,

TIMP-1水平均下降($P<0.05$)。与对照组相比,实验组治疗3个月后MMP-9水平更高,TIMP-1水平更低($P<0.05$)。详见表4。

表 4 MMP-9、TIMP-1 变化($\bar{x} \pm s$, μg/L)
Table 4 Changes of MMP-9 and TIMP-1($\bar{x} \pm s$, μg/L)

Groups	MMP-9		TIMP-1	
	Before treatment	3 months after treatment	Before treatment	3 months after treatment
Control group(n=65)	1.28± 0.34	1.67± 0.59*	29.18± 3.14	23.29± 4.33*
Experimental group(n=66)	1.33± 0.47	1.95± 0.68*	28.91± 3.05	17.01± 3.68*
t	-0.697	-2.534	0.499	8.949
P	0.487	0.012	0.618	0.000

Note: * represents the comparison with before treatment, and the difference was statistically significant.

2.5 不良反应发生率

对照组治疗期间未见不良反应发生;实验组出现1例上腹部胀满不适,数日后的自行缓解;对照组(0.00%)、实验组(1.52%)的不良反应发生率组间对比无差异($\chi^2=0.177, P=0.860$)。

MMP-9、TIMP-1水平变化,对于慢性肾小球肾炎的治疗具有积极的意义。

阿魏酸哌嗪片属于阿魏酸衍生物,具有抗凝、扩张微血管、抗血小板聚集、解除血管痉挛、增加冠脉流量等作用,在临床中被广泛用于各类肾脏疾病的治疗中^[13,14]。叶秋棠等人^[15]的研究证实阿魏酸哌嗪片可抑制内皮素-1,发挥阻断肾血管收缩、肾小球系膜增殖的作用。祝继英等人^[14]的报道表明阿魏酸哌嗪片可通过拮抗血栓素A2而达到改善肾脏微循环的目的。但由于慢性肾小球肾炎的发病受多种因素影响,采用单一药物治疗并不能达到理想的治疗效果,考虑采用联合治疗方案以提高疗效。黄葵胶囊是由黄蜀葵花经现代工艺制成的中成药,具有清热解毒、清利湿热的功效^[16]。相关研究证实黄葵胶囊可有效抑制血小板聚集、清除氧自由基、降低尿蛋白^[17,18]。本次研究结果表明,慢性肾小球肾炎患者经黄葵胶囊联合阿魏酸哌嗪片治疗后疗效显著,两种药物联合应用可协同性的发挥清除氧自

3 讨论

慢性肾小球肾炎是慢性肾衰竭发生的首要原因,在其发生、发展过程中,氧化应激与多种细胞因子的异常分泌发挥了重要作用^[7]。既往大量研究证实^[8-10],氧自由基介导的过氧化损伤可通过放大炎症反应,造成局部和全身组织的损伤,加重肾血管内膜细胞损伤。且当机体出现肾血管内膜细胞损伤时,可导致细胞外基质过度聚集,引发肾功能损害。而MMP-9为促进细胞外基质降解最主要的酶^[11],TIMP-1为抑制细胞外基质降解最主要的酶^[12],两者平衡失调可引发细胞外基质聚集,加重肾功能损害。因此,积极降低氧化应激程度和调节血清

由基、降低尿蛋白、改善机体肾脏功能的作用。

SOD 是机体内清除氧化自由基的重要酶，可帮助清除机体内多余的氧化自由基而发挥肾脏保护作用^[19]。MDA 是脂质过氧化的最终产物，当其水平明显增加，提示机体内抗氧化剂 - 氧化剂平衡被破坏，处于氧化应激状态^[20-22]。本次研究中，与对照组相比，实验组治疗 3 个月后 MDA 更低，SOD 更高，可见黄葵胶囊联合阿魏酸哌嗪片治疗可减轻体内氧化应激状态。黄蜀葵花主要化学成分为 5 种黄酮类化合物单体，即杨梅黄素、槲皮素-3- 洋槐双糖苷、梅斗皮素、金丝桃苷、槲皮素-3- 葡萄糖苷，以上物质均具有清除氧自由基，提升 SOD 活性，促进免疫复合物清除，保护肾小管功能的作用^[23-25]。赵金香等人^[26]的研究也认为黄葵胶囊具有减轻肾小球免疫性炎症反应、清除氧自由基的作用，佐证了本研究结果。TIMP-1、MMP-9 均被证实与肾间质纤维有紧密联系，其中 MMP-9 低表达、TIMP-1 高表达会促进炎性细胞浸润和转移，加速肾间质纤维化进程^[27-28]。本研究中，与对照组相比，实验组治疗 3 个月后 TIMP-1 更低，MMP-9 更高，提示黄葵胶囊联合阿魏酸哌嗪片治疗可有效调节血清 MMP-9、TIMP-1 水平，减少氧化应激对机体造成的组织损伤。可能是因为黄葵胶囊具有较好的抗炎、抗氧化应激作用，可通过减少细胞外基质的产生间接恢复 MMP-9、TIMP-1 的比例平衡^[29,30]。另外，两组患者不良反应发生率对比无明显差异，提示黄葵胶囊联合阿魏酸哌嗪片是一种安全可靠的治疗方案。

综上所述，慢性肾小球肾炎患者经黄葵胶囊联合阿魏酸哌嗪片治疗，可有效恢复机体肾功能，减轻机体氧化应激，调节血清 MMP-9、TIMP-1 水平。

参 考 文 献(References)

- [1] Sethi S, Fervenza FC. Standardized classification and reporting of glomerulonephritis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2019, 34(2): 193-199
- [2] Chebotareva NV, Bobkova IN, Lysenko LV. The role of podocytes dysfunction in chronic glomerulonephritis progression[J]. Ter Arkh, 2018, 90(6): 92-97
- [3] Qiu H, Fan W, Fu P, et al. General acteoside of Rehmanniae leaves in the treatment of primary chronic glomerulonephritis: a randomized controlled trial[J]. Afr J Tradit Complement Altern Med, 2013, 10(4): 109-115
- [4] 方吕贵, 郭传, 王秀娟, 等. 黄葵胶囊治疗慢性肾炎的临床和实验研究的文献特征[J]. 世界中医药, 2020, 15(9): 1300-1305
- [5] 陈兵. 临床肾脏病学[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2012: 87
- [6] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 246
- [7] Nasar SH, Fogo AB. New developments in the diagnosis of fibrillary glomerulonephritis[J]. Kidney Int, 2019, 96(3): 581-592
- [8] Song J, Wang Y, Liu C, et al. Cordyceps militaris fruit body extract ameliorates membranous glomerulonephritis by attenuating oxidative stress and renal inflammation via the NF-κB pathway[J]. Food Funct, 2016, 7(4): 2006-2015
- [9] 李娟, 范春燕, 吴康. 紫癜性肾炎患儿尿中血管紧张素原及丙二醛水平的测定及其临床意义分析研究 [J]. 医学临床研究, 2017, 34(9): 1836-1838
- [10] Li Y, Yan M, Yang J, et al. Glutathione S-transferase Mu 2-induced mesenchymal stem cells ameliorated anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis by inhibiting oxidation and inflammation[J]. Stem Cell Res Ther, 2014, 5(1): 19
- [11] Kluger MA, Zahner G, Paust HJ, et al. Leukocyte-derived MMP9 is crucial for the recruitment of proinflammatory macrophages in experimental glomerulonephritis[J]. Kidney Int, 2013, 83(5): 865-877
- [12] Ntrinias T, Papasotiriou M, Balta L, et al. Biomarkers in Progressive Chronic Kidney Disease. Still a Long Way to Go [J]. Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki), 2019, 40(3): 27-39
- [13] Liu Z, Pan J, Sun C, et al. Clinical effects of perazine ferulate tablets combined with eucalyptol limonene pinene enteric soft capsules for treatment of children with IgA nephropathy [J]. Exp Ther Med, 2016, 12(1): 169-172
- [14] 祝继英, 王明贤, 秦佰焰, 等. 肾炎康复片联合阿魏酸哌嗪片对糖尿病肾病微循环障碍的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(15): 212-216
- [15] 叶秋裳, 曾伶俐, 周永刚. 阿魏酸哌嗪对糖尿病肾病患者肾功能、内皮功能及氧化应激的影响[J]. 海南医学, 2018, 29(16): 2237-2240
- [16] 黄霞云. 黄葵胶囊联合甲泼尼龙治疗表现为肾病综合征的老年特发性膜性肾病的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(6): 1225-1228
- [17] 谢莹莹, 夏燕, 张雪梅, 等. 黄葵胶囊联合尿毒清用于肾功能不全患者的临床效果[J]. 世界中医药, 2021, 16(10): 1581-1583, 1588
- [18] 李雪侠, 王峰, 陈刚, 等. 黄葵胶囊联合缬沙坦治疗临床期糖尿病肾病的疗效及机制[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(3): 495-497
- [19] 史秀岩, 胡兆雄, 朱忠华. 慢性肾炎患者血浆 leptin 和血清 IL-6、IL-18 及 SOD 检测的临床意义 [J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(2): 125-127
- [20] 陈金记, 郑颐, 彭炎强, 等. 慢性肾脏病对患者氧化应激程度的影响及可能意义[J]. 中国医药, 2011, 6(1): 76-77
- [21] Hardt U, Larsson A, Gunnarsson I, et al. Autoimmune reactivity to malondialdehyde adducts in systemic lupus erythematosus is associated with disease activity and nephritis[J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20(1): 36
- [22] Ganta SR, Chittimsetti S, Sravya T, et al. Salivary malondialdehyde in oral submucous fibrosis - A marker for oxidative damage[J]. J Oral Maxillofac Pathol, 2021, 25(1): 82-87
- [23] 周正华, 杜安全, 王先荣. 黄蜀葵花中黄酮类成分的含量测定[J]. 中药材, 2004, 27(11): 835-836
- [24] 高雷, 张平, 程钢. 黄蜀葵花的研究进展[J]. 安徽医药, 2008, 12(3): 198-200
- [25] 文松, 张贵强, 汪艳艳, 等. 黄蜀葵花总黄酮药理活性的研究进展 [J]. 世界中医药, 2014(8): 1105-1107
- [26] 赵金香, 李耀华, 谢萍. 黄葵胶囊对糖尿病肾病血液透析患者微炎症和氧化应激状态的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(2): 21-24
- [27] 刁金国, 吴燕, 朱辟疆, 等. 新肾炎康颗粒对慢性肾炎患者尿 IL-6、TGF-β1、MMP-9 及 TIMP-1 的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(10): 889-891
- [28] 卢萌, 窦焕芝. 慢性肾炎患者治疗前后血清 MMP-2、MMP-9 水平检测及其临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2010, 17(6): 401-402
- [29] 李敏, 杨丹玉, 孙萌, 等. 黄葵胶囊联合组合型人工肾对糖尿病肾病维持性血液透析患者炎性因子、氧化应激及生活质量的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(19): 3779-3783
- [30] 高荣伟. 左卡尼汀联合黄葵胶囊治疗尿毒症血液透析患者的效果观察及对心肾功能的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2020, 17(6): 181-184